

## **SPECIFICATION**

### **SOLID COMPOSITIONS WITH IMPROVED SOLUBILITY AND ABSORBABILITY**

#### **TECHNICAL FIELD**

This invention relates to a solid composition comprising an extremely hardly water-soluble drug having a solubility of 10 µg/ml or below and being rendered amorphous, as well as a polymer base and a nonionic surfactant. This solid composition, when dispersed in a liquid such as water or a buffer solution, forms stable fine particles having a particle size of 1 µm or below, thereby achieving an improvement in the solubility of the extremely hardly water soluble drug, as well as an improvement in the absorbability of the extremely hardly water-soluble drug via digestive tracts.

#### **BACKGROUND ART**

Extremely hardly water-soluble drugs also have low solubility in digestive tracts, so they are generally difficult to be absorbed via digestive tracts such as the stomach and intestines.

The solubility of some of the extremely hardly water-soluble drugs depends on pH. For example, some have high solubility in an acidic range (gastric pH) but low solubility in a weakly acidic to weakly alkaline range (intestinal pH). In addition, the pH in the digestive tracts varies from one individual to another (this is particularly true for gastric acidity) and is also affected by meals; hence, great variations may sometimes occur in the bioavailability of extremely hardly water-soluble drugs.



Since extremely hardly water-soluble drugs are in many cases low in bioavailability, it becomes necessary to process the drugs by special pharmaceutical formulation techniques to improve their solubility within a broad pH range simulating the interior of the digestive tracts, for example, a pH range of 1-8.

In order to improve the solubility and absorbability of these extremely hardly water-soluble drugs, several known methods are generally available and they include (1) finely dividing the drug by pulverization, (2) forming a solid dispersion together with a polymer base, and (3) forming a soluble complex with cyclodextrins.

The method of finely dividing the drug by pulverization has a limit to the smallest size that can be achieved. Other problems include clumping together of the particles that are formed when the finely divided drug is dispersed in water or the difficulty involved in wetting them with water.

The method of forming a solid dispersion with a polymer base (e.g. JP 56-110612 A, JP 54-2316 A, and JP 54-46837 A) allows for a temporary increase in solubility upon dispersing in water. However, forming no fine particles, this method has the problem that after the lapse of a certain period of time, the drug precipitates, with the resulting decrease in solubility. Another problem is that if the drug concentration in the solid dispersion is high, the solubility of the polymer base will drop and the dispersion fails to show adequate absorbability when administered orally.

In the method of forming a soluble complex with cyclodextrins, complex's formation depends on the structure of the drug and other factors, so some drugs may not be able to form complexes.

A lot of studies have so far been reported of nifedipine, a most common example of hardly water-soluble drugs.



According to the present inventors, those hardly water-soluble drugs which are less soluble than nifedipine have been classified to fall within the category of extremely hardly water-soluble drugs. Hereinafter, those hardly water-soluble drugs that specifically have lower solubilities than nifedipine, namely, less than 10 µg/ml are defined as extremely hardly water-soluble drugs. No method has been known that can improve the solubility or bioavailability of these drugs.

#### DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present inventors conducted intensive studies on the solubility and absorbability of extremely hardly water soluble drugs and found that a solid composition comprising an extremely hardly water soluble drug having a solubility of 10 µg/ml or below and being rendered amorphous, as well as a polymer base and a nonionic surfactant, had improved absorption through digestive tracts by ensuring that when the composition was dispersed in a liquid such as water, it formed stable fine particles having a particle size of 1 µm or below that were capable of keeping the extremely hardly water-soluble drug amorphous over a prolonged period of time; the present invention has been accomplished on the basis of this finding. The solid composition according to the present invention is improved over the conventional solid dispersions which suffer from lower dissolution rates or lower solubility that accompanies the precipitation of the drug after the lapse of a certain period of time.

The present invention is described below in detail.

The mechanism by which the extremely hardly water-soluble drug contained in the solid composition of the present invention is absorbed into the living body is described in detail with reference to Fig. 1



When the solid composition of the present invention 10 is administered orally and reaches the interior of a digestive tract, a liquid such as gastric juice or intestinal juice permeates into the solid composition, which then dissolves to form fine particles 12. Thereafter, the extremely hardly water-soluble drug contained in the fine particles 12 gets out of the latter to dissolve into the liquid such as gastric juice or intestinal juice. The extremely hardly water-soluble drug that has dissolved out is absorbed via the mucosa of the digestive tract such as the gastric mucosa or the intestinal mucosa.

Since the extremely hardly water-soluble drug, polymer base and the surfactant have different solubilities, the fine particles 12 differ in composition from the solid composition 10. To be more specific, the fine particles 12 have a larger proportion of the extremely hardly water-soluble drug than the solid composition 10 whereas the proportions of the polymer base and the surfactant are smaller. The solid composition is incapable of containing the extremely hardly water-soluble drug at a higher concentration than can be dispersed in the polymer base but such high enough concentrations can exist if they are within the fine particles.

Here, whether the hardly water-soluble drug contained in the fine particles is crystalline or amorphous can be determined by subjecting the fine particles to powder X-ray crystal diffraction and checking to see if there is any diffraction peak.

In Fig. 1, for the sake of convenience in illustration, the solid composition 10 is assumed to be in a powder or particulate form. However, the solid composition needs not be in a powder or particulate form.



It should also be noted that the process of forming the fine particles includes disintegration of solid preparations for internal application. Here, the term "disintegration" refers to a phenomenon in which a shaped preparation for internal application deforms in such a fluid as from a digestive tract and becomes dispersed until it is reduced to at least the particles it is composed of. Disintegration does not necessarily mean complete dissolution of the active ingredient, for example, the extremely hardly water-soluble drug.

The extremely hardly water-soluble drug that can be used in the present invention is not limited in any particular way as long as it has a solubility of less than 10  $\mu\text{g/ml}$  in water, the first fluid or the second fluid at a temperature of 37°C. The extremely water insoluble drug has only to satisfy this solubility requirement for either water or the first fluid or the second fluid under the 37°C condition. The solubility is preferably less than 5  $\mu\text{g/ml}$ , more preferably less than 2  $\mu\text{g/ml}$ . In addition, in view of the fact that drugs are most frequently absorbed at a site near the small intestine, preferred drugs are those which have a solubility of less than 10  $\mu\text{g/ml}$ , more preferably less than 5  $\mu\text{g/ml}$ , and even more preferably less than 2  $\mu\text{g/ml}$ , in the second fluid.

In addition, when the solid composition made up of the extremely hardly water-soluble drug in an amorphous state together with the polymer base and the nonionic surfactant is dispersed in a liquid, the composition will form fine particles having a particle size of no more than 1  $\mu\text{m}$ . In this case, a preferred extremely hardly water-soluble drug is one that has a solubility of less than 10  $\mu\text{g/ml}$  because it retains the amorphous state.



The extremely hardly water-soluble drug to be used in the present invention may be salts that are commonly employed in pharmaceutical formulation procedures.

As for the liquid in which the solid composition is to be dispersed, water is a model for the gastric juice in patients with achylia or senile persons, the first fluid is a model for the gastric juice in healthy humans, and the second fluid is a model for the intestinal juice in healthy humans. The first and second fluids referred to herein are specified in the Japanese Pharmacopoeia (12th Revised Edition) under the heading of "Disintegration Test Method". The first fluid is an aqueous solution with a pH of about 1.2 which comprises 2 g of sodium chloride, 7.0 ml of hydrochloric acid, and make-up water added to make a volume of 1000 ml. The second fluid is an aqueous solution with a pH of about 6.8 which comprises 250 ml of a 0.2 M aqueous solution of potassium dihydrogenphosphate, 118 ml of a 0.2 N aqueous solution of sodium hydroxide, and make-up water added to make a volume of 1000 ml.

The term "solubility" as used herein means the degree by which a drug in a solid form, if it is reduced to a powder, put in a solvent and shaken vigorously for 30 seconds at intervals of 5 minutes, will be dissolved within 30 minutes.

The type of the extremely hardly water-soluble drug that can be used in the present invention is not limited in any particular way. Examples include antiulcer agents, agents for the mind and nerves, antitumor agents, antibiotics, diuretics, agents for central nerves, hypnotic sedatives, antianxiety drugs, antiepileptics, antipyretic and analgesic anti-inflammatory drugs, stimulants, psychostimulants, antiparkinsonian drugs, skeleton relaxants, agents for autonomic nerves, anticonvulsants, inotropic agents, antiarrhythmics, hypotensives, vasodilators, agents against



hyperlipidema, drugs for circulatory organs, respiratory promoters, antitussives, expectorants, bronchodilators, etc.

Preferred specific examples of the extremely hardly water-soluble drug include benzodiazepine derivatives that have gastrin antagonism and act as antiulcer agents. For example, they include the benzodiazepine derivatives described in PCT/JP91/01720 (International Publication No. WO92/11246), PCT/JP94/01094, etc.

Other specific examples include ones that contain benzazepine derivatives which are vasopressin antagonists. For example, they include fused benzazepine derivatives (e.g. PCT/JP94/01183), as well as benzazepine derivatives (e.g. PCT/JP94/01409) and benzodiazepine derivatives (PCT/JP91/01720 (International Publication No. WO92/11246)).

The polymer base to be used in the present invention is not limited in any particular way as long as it is pharmaceutically acceptable and it enables the extremely hardly water-soluble drug to be dispersed in an amorphous state. It may be exemplified by water-soluble polymers or enteric polymers.

Exemplary water-soluble polymers include hydroxypropyl methylcellulose (e.g. TC-5, METOLOSE 90 and METOLOSE 65SH, all being trade names of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hydroxypropyl cellulose (e.g. NISSO HPC, trade name of NIPPON SODA CO., LTD.), methylcellulose (e.g. METOLOSE SM, trade name of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hydroxyethyl cellulose (e.g. NATROSOL, trade name of Hercules Japan), polyvinylpyrrolidone (e.g. CORIDON, trade name of BASF Japan), macrogol (e.g. NISSO POLYETHYLENE GLYCOL #6000, trade name of NIPPON SODA CO., LTD.), etc. Preferred examples include hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, and hydroxyethyl cellulose.



Exemplary enteric polymers include hydroxypropyl cellulose phthalate (e.g. HPMCP, trade name of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), hydroxypropyl methylcellulose (e.g. SHIN-ETSU AQOAT, trade name of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboxymethyl ethylcellulose (e.g. CMEC, trade name of Freund Corporation), cellulose acetate phthalate (e.g. CAP, trade name of Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), methacrylic acid copolymers (e.g. Eudragit L, Eudragit S, and Eudragit L30D-55, all being trade names of Rohm Pharma), etc.

The polymer base is incorporated in an amount of 0.5-20 parts by weight, preferably 1-10 parts by weight, more preferably 1-5 parts by weight, for one part of the extremely hardly water-soluble drug. The reason is if it is incorporated in an amount of less than 0.5 parts by weight, the drug often becomes short of being rendered amorphous. On the other hand, beyond 20 parts by weight, the preparation is so bulky that it is difficult to administer, which is not preferred in practical applications. The polymer base can be used either in one kind or, if required, in an admixture of two or more kinds.

The nonionic surfactant to be used in the present invention may be exemplified by fatty acid esters and ethers, to which the present invention is by no means limited.

Exemplary fatty acid esters include sucrose fatty acid esters (sugar esters), poly(ethylene glycol) fatty acid esters, sorbitan fatty acid esters, propylene glycol fatty acid esters, polyoxyethylene hardened castor oils, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, glycerol fatty acid esters, polyoxyethylene glycerol fatty acid esters, and polyoxyethylene sorbitol fatty acid esters. Exemplary ethers include polyoxyethylene alkyl ethers, block polymer type ethers, and polyoxyethylene alkylaryl ethers. Among these, polyoxyethylene hardened castor oil, polyoxyethylene sorbitan



fatty acid esters, and block polymer type ethers are particularly preferred.

Exemplary polyoxyethylene hardened castor oils include hydrogenated castor oil polyoxyethylene ether, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polyoxyethylene hardened castor oil (20 E.O), polyoxyethylene hardened castor oil (5 E.O), polyoxyethylene hardened castor oil 50 (HCO-50), and polyoxyethylene hardened castor oil 60.

Exemplary polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters include polysorbate 40 (Tween 40), polysorbate 60 (Tween 60), polysorbate 65, polysorbate 80 (Tween 80), and polyoxyethylene sorbitan monolaurate (20 E.O).

Exemplary block polymer type ethers include polyoxyethylene[160]polyoxypropylene[30]glycol (Pluronic F68) and polyoxyethylene oxypropylene cetyl ether (20 E.O 4 P.O).

The nonionic surfactant is incorporated in an amount of 0.1-3 parts by weight, preferably 0.2-1.5 parts by weight, more preferably 0.25-1.25 parts by weight, for one part of the extremely hardly water-soluble drug. The reason is if it is incorporated in an amount of less than 0.1 part by weight or greater than 3 parts by weight, fine particles are difficult to result from dispersing in liquids. The nonionic surfactant can be used either in one kind or, if required, in an admixture of two or more kinds. The nonionic surfactant may be added at the time of forming the solid dispersion together with the extremely hardly water-soluble drug and the polymer base. Alternatively, the nonionic surfactant may be added after forming the solid dispersion with the extremely hardly water-soluble drug and the polymer base.

The compositional ratio of the extremely hardly water-soluble drug, polymer base and the nonionic surfactant which are to be used in the present invention is 1:(0.5-20):(0.1-3) by weight for the extremely hardly water-soluble drug to the



polymer base to the nonionic surfactant. A preferred compositional ratio is 1:(1-10):(0.1-3), preferably 1:(0.5-20):(0.25-1.5), and more preferably 1:(1-10):(0.25-1.5) for the extremely hardly water-soluble drug to the polymer base to the nonionic surfactant.

As for the fine particles to be formed upon dispersing in liquids such as water and buffer solutions, the compositional ratio of the extremely hardly water-soluble drug, polymer base and the nonionic surfactant which are to be used in the present invention is preferably 1:(0.01-1):(0.1-0.5) by weight for the extremely hardly water-soluble drug to the polymer base to the nonionic surfactant. A more preferred compositional ratio is 1:(0.1-0.6):(0.1-0.4) by weight for the extremely hardly water-soluble drug to the polymer base to the nonionic surfactant.

The solid composition of the present invention is obtained by first dissolving or suspending the extremely hardly water-soluble drug, the polymer base, and the nonionic surfactant in a solvent, then removing the solvent from the resulting solution by vacuum drying, freeze drying, spray drying, etc. The powder or particulate matter thus obtained may be directly used; alternatively, a pharmaceutically acceptable excipient may be added, followed by formulating into subtilized granules, granules, tablets, capsules, and other dosage forms that are commonly known as oral preparations.

If desired, the solid composition of the present invention may be dispersed in water, optionally followed by the addition of an excipient, to yield oral liquid preparations.



#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows the mechanism up to the absorption of the drug contained in the solid composition of the present invention.

Fig. 2 shows a particle size distribution for the case where the solid composition of Example 1 was dispersed in water.

Fig. 3 shows a particle size distribution for the case where the solid composition of Comparative Example 1 was dispersed in water.

Fig. 4 shows a particle size distribution for the case where the solid composition of control sample 1 was dispersed in water.

Fig. 5 shows the drug concentration in blood plasma for the case where dogs were orally administered the solid compositions of Example 1 and control sample 1.

Fig. 6 shows the drug concentration in blood plasma for the case where dogs were orally administered the solid compositions of Example 1 and control sample 2.

Fig. 7 shows a particle size distribution for the case where the solid composition of Comparative Example 5 was dispersed in water.

Fig. 8 shows a particle size distribution for the case where the solid composition of Comparative Example 6 was dispersed in water.



#### BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The present invention is described below more specifically by means of Examples, Comparative Examples, and Experiments but it should be understood that the present invention is by no means limited thereto.

For particle size measurements, the particle size distribution measuring apparatus LA-910 of HORIBA, Ltd. was employed. In addition, for the drugs used in the Examples, Comparative Examples and Experiments, their solubilities ( $\mu\text{g/ml}$ ) in the second fluid which was a buffer solution with a pH of about 6.8 are summarized in Table 1.

Table 1

##### Solubilities of Various Drugs in the Second Fluid

<u>Compound name</u>	<u>Solubility (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</u>
YM022	0.0041
YM087	1.8
Nifedipine	10

#### Example 1

One gram of 1-[2,3-dihydro-1-(0-methylphenacyl)-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl]-3-(m-tolyl)urea (hereinafter abbreviated to YM022), 3.5 g of hydroxypropyl methylcellulose working as a polymer base (HPMC 2910; with the trade name TC-SE of Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) and 0.5 g of polyoxyethylene hardened castor oil working as a nonionic surfactant (HCO-60, trade name of Nikko Chemicals co., ltd.) were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to yield a powder of solid composition.

Measurement by powder X-ray diffraction showed that YM022 in the powder was not crystalline, but amorphous. In addition, the powder obtained was dispersed in refined water



to form fine particles with particle sizes of 0.1-1  $\mu\text{m}$ . The particle size distribution obtained is shown in Fig. 2.

In Fig. 2, the relative distribution of the volume average diameters of particles having specified particle sizes is shown by a bar graph and their cumulative distribution is shown by a curve. The relative distribution of the volume average diameters of the particles is plotted on the vertical axis on the left side. The cumulative distribution of the volume average diameters of the particles is plotted on the vertical axis on the right side. The method of representing the cumulative distribution in Figs. 3, 4, 7 and 8 is the same as in Fig. 2.

#### Comparative Example 1

The solid composition of Comparative Example 1 differed from the solid composition of Example 1 in that it did not contain the nonionic surfactant.

One gram of YM022 and 3.5 g of hydroxypropyl methylcellulose were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to yield a powder of solid composition. Measurement by powder X-ray diffraction showed that YM022 in the powder was amorphous. The powder obtained was dispersed in refined water and a particle size measurement was conducted. The particle size distribution obtained is shown in Fig. 3. The particle size had a distribution of 2-100  $\mu\text{m}$ , with no fine particles of 1  $\mu\text{m}$  and less being formed.

#### Example 2

One gram of 4'-[(2-methyl-1,4,5,6-tetrahydroimidazo[4,5-d][1]benzazepin-6-yl)carbonyl]-2-phenylbenzanilide (hereinafter abbreviated to YM087), 3 g of hydroxypropyl methylcellulose, and 0.5 g of polyoxyethylene hardened castor



oil were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to yield a powder of solid composition.

The powder obtained was subjected to measurement by powder X-ray diffraction and YM087 in the powder was found to be amorphous. In addition, the powder obtained was dispersed in the second fluid specified in the 12th Revised Japanese Pharmacopoeia under the heading of "Disintegration Test Method" (pH 6.8) to form fine particles with particle sizes of 0.1-1  $\mu\text{m}$ .

#### Comparative Example 2

The solid composition of Comparative Example 2 differed from the solid composition of Example 2 in that it did not contain the nonionic surfactant.

One gram of YM087 and 3.5 g of hydroxypropyl methylcellulose were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to yield a powder of solid composition. The powder obtained was subjected to measurement by powder X-ray diffraction and YM087 in the powder was found to be amorphous. In addition, the powder obtained was dispersed in the second fluid specified in the 12th Revised Japanese Pharmacopoeia under the heading of "Disintegration Test Method" (pH 6.8) and particle size measurement was conducted; the fine particles that formed had a size distribution of 2-300  $\mu\text{m}$  with the median of 20  $\mu\text{m}$ ; like YM022 used in Comparative Example 1, YM087 did not form any fine particles of 1  $\mu\text{m}$  and less.



#### Comparison of Absorbability

The powder of solid composition prepared in Example 1 and powders of the control samples described below were compared for absorbability upon oral administration. The powder of the solid composition of control sample 1 contained YM022 but it differed from Example 1 in that YM022 was crystalline, not amorphous. Control sample 2 had a disintegrant added to the powder prepared in Comparative Example 1.

#### Control Sample 1

Thirty five grams of hydroxypropyl methylcellulose and 5 g of polyoxyethylene hardened castor oil were dissolved in 450 g of refined water; to the resulting solution, 10 g of YM022 was added and the mixture was pulverized in a mortar, followed by agitation with a homo-mixer to make a dispersion. The dispersion was treated with a nanomizer (product of NANOMIZER CO., LTD.) five times under the condition of 2500 kgf/cm<sup>2</sup>. The resulting suspension was spray dried to produce a powder.

Measurement by powder X-ray diffraction showed that YM022 in the powder was crystalline. The powder obtained was dispersed in refined water, followed by particle size measurement, giving the data of 0.1-1  $\mu$ m (Fig. 4). Ten grams of the powder obtained and 8 g of a disintegrant were mixed and the usual method was performed to produce 180-mg tablets each containing 40 mg of YM022.

#### Control Sample 2

To 1.8 g of the powder obtained in Comparative Example 1, 1 g of a disintegrant was added and mixing in a mortar followed by sifting through a 32-mesh sieve was repeated three times to yield a powder mixture, which was used as another control sample.



#### Experiment 1

The powder of the solid composition of Example 1 or control sample 1 was orally administered to dogs such that YM022 would be contained in an amount of 120 mg. Five beagles were each administered a capsule filled with 600 mg of the powder of the solid composition prepared in Example 1 or three tablets of control sample 1, and blood samples were taken at predetermined time intervals. Then, the concentration of YM022 in blood plasma was measured by high-performance liquid chromatography and pharmacokinetic parameters were calculated. The results for the average of the five animals are shown in Table 2 and Fig. 5. In Fig. 5, the vertical bars represent standard errors.

**Table 2**

Pharmacokinetic Parameters for Oral Administration to Dogs

Sample administered	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
Experiment 1	114.3	305.5
Control sample 1	N.D.	0

Here, C<sub>max</sub> refers to a maximum plasma concentration and AUC refers to the area under curve for plasma concentration. N.D. refers to being less than the detection limit.

Control sample 1 using YM022 in a crystalline state formed fine particles of 1  $\mu$ m or smaller. However, the drug concentration in plasma was less than the detection limit. Therefore, it was confirmed that YM022, when it was only reduced to fine particles in a crystalline state, was not improved in absorption via digestive tracts.



#### Experiment 2

The powder of Example 1 or control sample 2 was filled into capsules such that YM022 would be contained in an amount of 10 mg, the capsules being then orally administered to four beagles. Blood samples were taken at predetermined time intervals, the concentration of YM022 in plasma was measured by GC/MS, and pharmacokinetic parameters were calculated. The results for the average of the four animals are shown in Table 3 and Fig. 6. In Fig. 6, the vertical bars represent standard errors.

**Table 3**

Pharmacokinetic Parameters for Oral Administration to Dogs

Sample administered	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
Experiment 1	16.2	35.4
Control sample 2	3.4	10.7

Example 1 was the solid composition of the present invention. In contrast, control sample 2 was prepared by the conventional method of forming a solid dispersion with a polymer and it did not contain any nonionic surfactant. Compared to control sample 2, Example 1 showed a C<sub>max</sub> (maximum plasma concentration) value at least four times as high and an AUC (area under curve for plasma concentration) value at least three times as high. It was therefore demonstrated that the inclusion of the nonionic surfactant contributed to a significant improvement in absorbability.

#### Experiment 3

Maintenance of Absorbability (Suspension's Stability)

The powder of the solid composition obtained in Example 1 was dispersed in refined water to prepare a suspension. At day 3 and day 7 after it was prepared, the suspension was



orally administered to three rats and its plasma concentration was measured to determine the change in absorbability. The period after the preparation caused no recognizable significant differences in the Cmax and AUC values.

#### Experiment 4

##### Maintenance of Solubility

To the powder obtained in Example 1 or Comparative Example 1 in an amount equivalent to 0.1 g as calculated for YM022, 50 ml of refined water was added and the mixture was shaken on a shaker for 1 hour; thereafter, the mixture was loaded into an ultracentrifuge (50,000 rpm, 30 min) and the resulting supernatant was collected. Then, to the resulting precipitate, 50 ml of refined water was added and the mixture was shaken on a shaker for 30 minutes; thereafter, the mixture was loaded into an ultracentrifuge (50,000 rpm, 30 min) and the resulting supernatant was collected. The thus obtained precipitate was subjected to the same treatment and the supernatant was collected. The collected three lots of the supernatant were measured for the concentration of YM022 by high-performance liquid chromatography.

Table 4

YM022 concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) in the supernatant

Sample	No. of shakes	1	2	3
Example 1		4.8	4.0	4.0
Comparative Example		3.5	1.2	1.2

The solid composition of Comparative Example 1 was such that the YM022 concentration in the supernatant decreased when 2 or more shakes were performed. In contrast, the solid composition of Example 1 experienced little decrease in the YM022 concentration.



Most probably, the solubility of the extremely hardly water-soluble drug in the solid composition of Comparative Example 1 may have decreased as the water-soluble polymer began to dissolve. On the other hand, the solid composition of Example 1 seemed to maintain the solubility of the extremely hardly water-soluble drug by forming fine particles in water.

#### Experiment 5

##### Composition of the Fine Particles

Two grams and a half of the powder of the solid composition prepared in Example 1 was added to 200 ml of refined water and the mixture was stirred with a magnetic stirrer for 1 hour to prepare a suspension. The suspension was centrifuged in a centrifuge at 3,000 rpm for 5 minutes and the precipitate was recovered. The remaining suspension was further centrifuged in an ultracentrifuge at 5,000 rpm for 30 minutes and the precipitate was recovered. Subsequently, centrifugation was similarly performed under the centrifugal conditions set forth in Table 5 and the precipitates were recovered.

The respective precipitates were dried and the amount of YM022 they contained was measured by high-performance liquid chromatography. Infrared absorption spectra were also measured and the proportions of the absorption peaks for YM022, TC-5E and HCO60 were used to calculate the proportions of the respective components in the precipitates. The results are shown in Table 5.



Table 5

Centrifugal Conditions (drug:base:surfactant)		Proportion HPLC	Proportion IR	Compositional ratio
3,000 rpm (900G)	5 min	2.39	—	—
5,000 rpm (2,500G)	30 min	1.94	1.85	1:0.54:0.31
10,000 rpm (10,000G)	30 min	1.52	1.49	1:0.19:0.30
50,000 rpm (250,000G)	30 min	1.56	1.39	1:0.12:0.27

The "proportion" refers to the weight ratio of a respective precipitate to the extremely hardly water-soluble drug contained (YM022).

Here, G refers to the acceleration of gravity and 1G is equivalent to  $9.8 \text{ m/s}^2$ .

Each of the precipitates obtained was a mixture of the three components. According to the results of HPLC, the precipitates weighed 1.5-2.4 times as heavy as YM022. Although noted hereinabove, TC-5E is hydroxypropyl methylcellulose working as the polymer base and HCO-60 is polyoxyethylene hardened castor oil working as the nonionic surfactant.

#### Comparative Example 3

On the basis of the results of measuring the compositional ratio for the fine particles of Experiment 5, a powder of the following composition was prepared and the size of the particles in the dispersion was measured. One gram of YM022, 0.2 g of hydroxypropyl methylcellulose, and 0.3 g of polyoxyethylene hardened castor oil were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to make a powder. The powder obtained was subjected to measurement by powder X-ray



diffraction and YM022 in the powder was found to be amorphous. The powder obtained was dispersed in refined water and a particle size measurement was conducted; the fine particles were 2-60  $\mu\text{m}$  in size and the formation of fine particles of 1  $\mu\text{m}$  and smaller was not recognized.

#### Comparative Example 4

The surfactant used in Comparative Example 4 was not nonionic, but cationic.

One gram of YM022, 3.5 g of hydroxypropyl methylcellulose, and 0.5 g of sodium lauryl sulfate were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to make a powder.

The powder obtained was subjected to measurement by powder X-ray diffraction and YM022 in the powder was found to be amorphous. The powder obtained was dispersed in refined water and a particle size measurement was conducted; the fine particles were 3  $\mu\text{m}$  and larger and in the case of using the cationic surfactant sodium lauryl sulfate, the formation of fine particles of 1  $\mu\text{m}$  and smaller was not recognized.

#### Examples 3-5

Powders of solid composition having the following compositions (weight ratio) were obtained by the same method as used in Example 1.

Table 6

	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5
Extremely hardly water-soluble drug	1	1	1
Polymer base	8.5	3.5	3
Surfactant	0.5	0.3	3



Here, YM022 was used as the extremely hardly water-soluble drug, hydroxypropyl methylcellulose (TC-5E) was used as the polymer base, and polyoxyethylene hardened castor oil (HCO60) was used as the surfactant.

As a result of measurement by powder X-ray diffraction, YM022 in each of the powders obtained was found to be amorphous. Those powders were then dispersed in refined water to form fine particles with particle sizes of 0.1-1  $\mu\text{m}$ .

#### Example 6

One gram of YM022, 3.5 g of hydroxypropyl methylcellulose, and 0.5 g of polyoxyethylene sorbitan monoleate (polysorbate 80; Tween 80, trade name of KANTO CHEMICAL CO., INC.) were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to make a powder.

As a result of measurement by powder X-ray diffraction, YM022 in the powder was found to be amorphous. This powder was then dispersed in refined water to form fine particles with particle sizes of 0.1-1  $\mu\text{m}$ .

#### Example 7

In Example 7, the solid composition was in a pharmaceutical powder form, also containing lactose as a pharmaceutical formulating agent. One gram of YM022, 3.5 g of hydroxypropyl methylcellulose, and 0.5 g of polyoxyethylene hardened castor oil were dissolved in methanol and the resulting solution was spray granulated on 45 g of lactose in a fluidized bed to make a pharmaceutical powder.

As a result of measurement by powder X-ray diffraction, YM022 in the powder was found to be amorphous. This powder was then dispersed in refined water to form fine particles with particle sizes of 0.1-1  $\mu\text{m}$ .



#### Example 8

The powder of the solid composition obtained in Example 1 was encapsulated to make capsules.

#### Example 9

Two hundred grams of the powder of the solid composition obtained in Example 1 was mixed with 160 g of a disintegrant such as croscarmellose and the mixture was compressed in the usual manner to prepare 360-mg tablets each containing 40 mg of YM022.

#### Comparative Example 5

In Comparative Example 5, nifedipine having a solubility of 10  $\mu\text{g/ml}$  was used. One gram of this nifedipine, 3 g of hydroxypropyl methylcellulose, and 0.5 g of polyoxyethylene hardened castor oil were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to make a powder.

As a result of measurement by powder X-ray diffraction, the nifedipine in the powder was found to be amorphous. However, when this powder was dispersed in refined water, the nifedipine was found to have turned crystalline.

The same powder was dispersed in refined water and upon particle size measurement, it was found to have a distribution of 1-10  $\mu\text{m}$ . The median particle size was 4  $\mu\text{m}$ . This particle size distribution is shown in Fig. 7.

#### Comparative Example 6

In Comparative Example 6, nifedipine was used as in Comparative Example 5 but no surfactant was used. One gram of nifedipine and 3 g of hydroxypropyl methylcellulose were dissolved in a liquid mixture of dichloromethane and methanol (8:2) and the resulting solution was spray dried to make a powder.



As a result of measurement by powder X-ray diffraction, the nifedipine in the powder was found to be amorphous. However, when this powder was dispersed in refined water, the nifedipine was found to have turned crystalline.

The same powder was dispersed in refined water and upon particle size measurement, it was found to have a distribution of 5-100  $\mu\text{m}$ . The median particle size was 20  $\mu\text{m}$ . This particle size distribution is shown in Fig. 8.

#### INDUSTRIAL APPLICABILITY

The solid composition of the present invention comprises the extremely hardly water-soluble drug having a solubility of 10  $\mu\text{g/ml}$  or below and being rendered amorphous, as well as the polymer base and the nonionic surfactant and, when it is dispersed in a liquid, this solid composition forms stable fine particles having a particle size of 1  $\mu\text{m}$  or below, thereby improving the absorbability of the extremely hardly water soluble drug via digestive tracts.

Since the extremely hardly water-soluble drug is kept amorphous even after the formation of the fine particles, its ability to dissolve out is retained satisfactorily.

In addition, the extremely hardly water-soluble drug dissolves out in the process up to the formation of the fine particles and in the process that follows the formation of the fine particles, so it is capable of maintaining its solubility for a prolonged period of time, say, for 3-7 days or even longer, after the extremely hardly water-soluble drug is dispersed in a liquid. In other words, the solid composition of the present invention as dispersed in a liquid can be retained stable for a prolonged period of time.



## CLAIMS

1. A solid composition with improved solubility and absorbability, which comprises an extremely hardly water-soluble drug having a solubility of 10 µg/ml or below and being rendered amorphous, as well as a polymer base and a nonionic surfactant.
2. The solid composition according to claim 1 which, when dispersed in a liquid, forms fine particles having a particle size of 1 µm or below and containing the extremely hardly water-soluble drug as it is kept amorphous.
3. The solid composition according to claim 1, wherein the solubility is the one in water, the first fluid or the second fluid at a temperature of 37°C.
4. The solid composition according to claim 1 which comprises one part by weight of the extremely hardly water-soluble drug, 0.5-20 parts by weight of the polymer base, and 0.1-3 parts by weight of the nonionic surfactant.
5. The solid composition according to claim 4, wherein the weight ratio of the polymer base is 1-10 with respect to the extremely hardly water-soluble drug.
6. The solid composition according to claim 4, wherein the weight ratio of the nonionic surfactant is 0.25-1.5 with respect to the extremely hardly water-soluble drug.
7. The solid composition according to claim 2, wherein the fine particles comprise one part by weight of the extremely hardly water-soluble drug, 0.01-1 part by weight of the polymer base, and 0.1-0.5 parts by weight of the nonionic surfactant.



8. The solid composition according to claim 7, wherein the weight ratio of the polymer base is 0.1-0.6 with respect to the extremely hardly water-soluble drug.
9. The solid composition according to claim 7, wherein the weight ratio of the nonionic surfactant is 0.1-0.4 with respect to the extremely hardly water-soluble drug.
10. The solid composition according to claim 1 or 7, wherein the polymer base comprises one or more members selected from the group consisting of a water-soluble polymer and an enteric polymer.
11. The solid composition according to claim 10, wherein the water-soluble polymer comprises one or more members selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose, and hydroxyethyl cellulose.
12. The solid composition according to claim 1 or 7, wherein the nonionic surfactant comprises one or more members selected from the group consisting of polyoxyethylene hardened castor oils, polyoxyethylene sorbitan higher fatty acid esters, and polyoxyethylene polyoxypropylene glycol.



Fig. 1

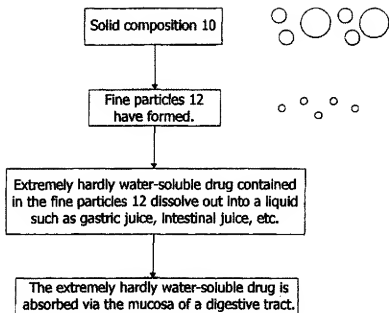


Fig. 2



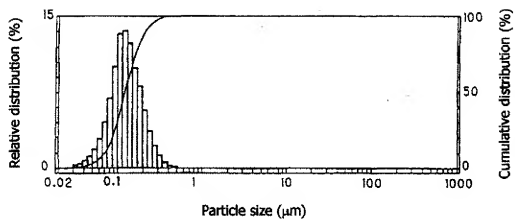




Fig. 3

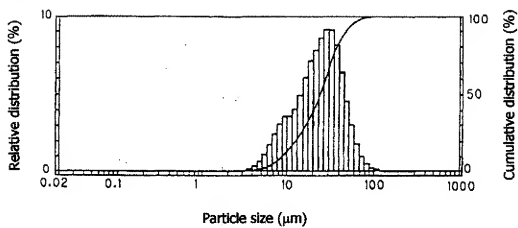


Fig. 4

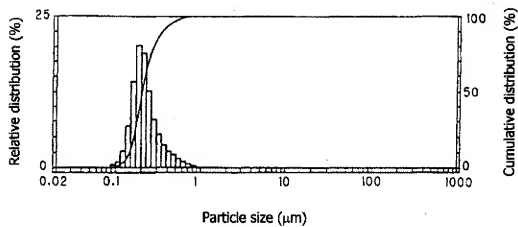




Fig. 5

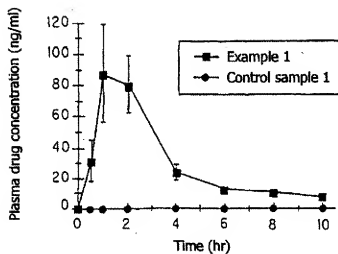


Fig. 6

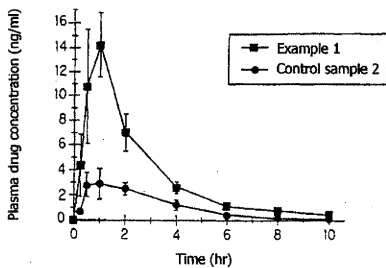




Fig. 7

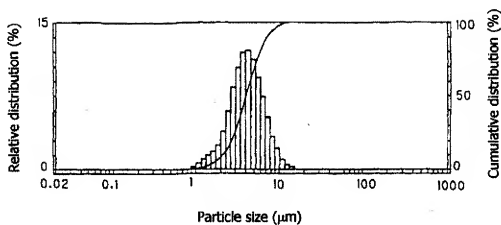
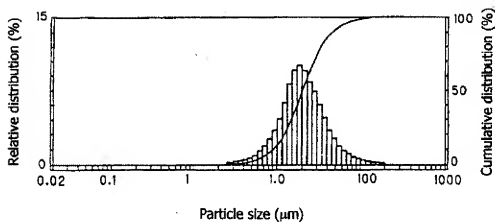


Fig. 8







(51) 国際特許分類 A61K 45/00, 47/30	A1	(11) 国際公開番号 WO96/19239  (43) 国際公開日 1996年6月27日 (27.06.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02611 (22) 国際出願日 1995年12月20日 (20.12.95)  (30) 優先権データ 特願平6/318580 1994年12月21日 (21.12.94) JP  (71) 出願人 (米国の他者を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 矢野克彦 (YANO, Katsuhiko) (JP/JP) 〒426 静岡県藤枝市内瀬戸16番地51 Shimizu, (JP) 梶山龍司 (KAIYAMA, Ryosuke) (JP/JP) 〒425 静岡県浜松市五ヶ塩之内382番地3 Shimizu, (JP) 山崎 策 (YAMAZAKI, Shigen) (JP/JP) 〒426 静岡県藤枝市内瀬戸701番地 Shimizu, (JP) 伊藤直樹 (ITO, Naoki) (JP/JP) 〒426 静岡県藤枝市駿河台2丁目11番地15 Shimizu, (JP) 迫 和博 (SAKO, Kazuhiko) (JP/JP) 〒425 静岡県浜松市東小川4丁目7番7号 Shimizu, (JP)	(74) 代理人 弁護士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).  補外公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正が受領の際には再公開される。	
(54) Title: SOLID COMPOSITION WITH IMPROVED SOLUBILITY AND ABSORBABILITY  (54) 発明の名称 溶解性及び吸収性が向上した固体組成物  (57) Abstract <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>A solid composition with improved solubility and absorbability which comprises an extremely hardly water soluble drug having a solubility of 10 µg/ml or below and being in the form of an amorphous substance, a polymer base and a nonionic surfactant and, when dispersed in water, forms fine particles having a particulate size of 1 µm or below and containing the extremely hardly water soluble drug sustaining the amorphous form. In the solid composition, the extremely hardly water soluble drug exudes from the fine particles, thus enabling improved absorption of the drug via the digestive tract.</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>             a ... Plasma drug level (ng/ml)              b ... Time (hr.)              c ... Example 1              d ... Control Sample 2           </p> </div> </div>		



## (57) 要約

溶解度  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を液体に分散したときに、非晶質を保っている超難水溶性薬物を含有する粒子径  $1 \mu\text{m}$  以下の微粒子を形成することを特徴とする、溶解性及び吸収性を向上した固体組成物に関する。本発明固体組成物は、微粒子から超難水溶性薬物が溶出して、超難水溶性薬物の消化管からの吸収が改善される。

## 特権としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BA	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BB	バ베이	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BH	バハマ	GR	ギリシャ	ML	マリ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TD	チャド
BV	ベルギー	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	US	米国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
						VN	ヴェトナム



## 明 細 書

## 溶解性及び吸収性が向上した固体組成物

## 技術分野

本発明は、溶解度  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物に関する。当該固体組成物は、水、緩衝液等の液体に分散されるとき粒子径  $1 \mu\text{m}$  以下の安定な微粒子を形成することにより、超難水溶性薬物の溶解性の向上、及び超難水溶性薬物の消化管からの吸収性の向上を可能にしたものである。

## 背景技術

難水溶性薬物は、消化管内における溶解度も低いので胃腸等の消化管から吸収されにくいのが一般的である。

また、難水溶性薬物には溶解度が pH に依存するものがある。例えば、酸性領域（胃内 pH）では溶解度が高いが、弱酸性～弱アルカリ性領域（腸内 pH）では溶解度が低いものもある。そして、消化管内の pH は個人差があり（特に胃内酸性度）、食事にも影響されることから、難水溶性薬物のバイオアベイラビリティに大きなバラツキが生じる場合がある。

従って、難水溶性薬物は生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）の低い場合が多いので、消化管内に相当する広範囲な pH 領域、例えば、pH 1～8 の領域における薬物の溶解性を改善する製剤加工が必要となる。

これら難水溶性薬物の溶解性及び吸収性を改善するためには、①粉砕により薬物を微細化する方法、②高分子基剤と共に固体分散体を形成する方法、③シクロデキストリン類と共に可溶性複合体とする方法等が一般的に知られている。

粉砕により薬物を微細化する方法では、微細化できる大きさに限界がある。



また、微細化した薬物を水に分散した場合、粒子が凝集する、あるいは水に濡れにくい等の欠点を有する。

高分子基剤と固体分散体を形成する方法（特開昭56-110612号、特開昭54-2316号、特開昭54-46837号公報等）では水に分散したとき溶解度は一時的に高くなる。しかし、微粒子を形成しないため一定時間経過後に薬物が析出して溶解度が低下する欠点を有する。また、固体分散体中の薬物濃度が高いときには、高分子基剤の溶解性が低下して経口投与では十分な吸収性を示さない欠点を有する。

シクロデキストリン類との可溶性複合体を形成する方法では、複合体形成が薬物の構造等に依存するため、薬物によっては複合体を形成しないことがある。

これまで難水溶性薬物の代表例としてニフェジピンに関する数多くの研究が報告されている。本発明者らは、ニフェジピンと比較して溶解性に劣る難水溶性薬物を超難水溶性薬物の範疇に分類した。本明細書では、具体的にニフェジピンより低い溶解度、すなわち $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の難溶性薬物を超難水溶性薬物と定義する。このような薬物について溶解性を改善したりバイオアベイラビリティーを改善する方法は知られていなかった。

#### 発明の開示

本発明者らは超難水溶性薬物の溶解性及び吸収性に関し鋭意研究を行った結果、溶解度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を水等の液体に分散させるとき、長時間にわたって超難水溶性薬物を非晶質に保つ、粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下の安定な微粒子を形成することにより、消化管吸収に優れる固体組成物を提供できることを見出し本発明を完成させるに至った。本発明による固体組成物は、従来の固体分散体で見られた固体分散体の溶解速度の低下や一定時間経過後に薬物の析出に伴う溶解度の低下を改善するものである。



以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の固体組成物に含有される超難水溶性薬物が生体内に吸収されるまでの機構を図1を用いて詳説する。

本発明の固体組成物10を経口投与した場合、消化管内において胃液、腸液等の液体が固体組成物の内部に浸透して、当該固体組成物の溶解に伴って微粒子12が形成する。その後微粒子12に含有される超難水溶性薬物が、胃液、腸液等の液体に溶出する。溶出した超難水溶性薬物は、胃粘膜、腸粘膜等の消化管粘膜より吸収される。

また、超難水溶性薬物、高分子基剤及び界面活性剤の各々で溶解度が異なるので、微粒子12の組成は固体組成物10の組成と異なる。すなわち、微粒子12では固体組成物10と比べて、超難水溶性薬物の割合が大きくなり、高分子基剤及び界面活性剤の割合が小さくなる。固体組成物としては、高分子基剤に超難水溶性薬物を分散することができない程度に超難水溶性薬物の濃度が高い組成であっても、微粒子としては存在しうる。

ここで、微粒子に含有される難水溶性薬物が結晶であるかまたは非晶質であるかは、微粒子の粉末X線結晶回折により回折ピークの有無により判断することができる。

なお、図1では図示する便宜上、固体組成物10を粉末または粒状物とした。しかし、固体組成物が粉末または粒状物である必要はない。

また、微粒子の形成工程は内用固形製剤の崩壊を含む。ここで、「崩壊」とは、内用の成形製剤が消化管などの液中で崩れ、少なくともその構成粒子にまで分散する現象をいう。崩壊は、必ずしも活性成分、例えば、超難水溶性薬物の完全な溶解を意味するものではない。

本発明で使用する超難水溶性薬物としては、その溶解度が温度が37℃である、水、第1液または第2液に対して10 $\mu$ g/ml未満であれば特に制限されない。当該溶解度は、37℃の条件下、水、第1液または第2液のいずれかに対して満足していればよい。当該溶解度は5 $\mu$ g/ml未満である



ことが好ましく、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満であることがさらに好ましい。また通常薬物が小腸付近で吸収されることが多いことに鑑み、第2液に対する溶解度が $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の薬物が好ましく、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の薬物がさらに好ましく、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の薬物がさらに好ましい。

また、当該超難溶性薬物が非晶質の状態で高分子基剤及び非イオン性界面活性剤とともに構成される固体組成物を液体に分散させるとき、前記固体組成物は粒子径 $1\mu\text{m}$ 以下の微粒子を形成するものである。このとき溶解度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満のものが非晶質を保つので好ましい。

また、本発明で使用する超難水溶性薬物は、一般に製剤化に用いられる塩でも良い。

なお、固体組成物を分散させる液体に関しては、水は無胃酸症または老人の胃液、第1液は通常のヒトの胃液、第2液は通常のヒトの腸液についてのそれぞれのモデルである。ここでいう第1液及び第2液は、日本薬局方第十二改正崩壊試験法に規定されている。第1液は、塩化ナトリウム  $2\text{g}$  及び塩酸  $7.0\text{ml}$  に水を添加して $1000\text{ml}$ にしたpHが約1.2の水溶液である。第2液は、 $0.2\text{M}$ リン酸二水素カリウム水溶液  $250\text{ml}$  及び $0.2\text{N}$ 水酸化ナトリウム水溶液  $118\text{ml}$  に水を添加して $1000\text{ml}$ としたpHが約6.8の水溶液である。

またここでいう溶解度は、薬物が固形の場合には粉末とした後、溶媒中に入れ、5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合いをいう。

本発明で使用する超難水溶性薬物の種類は特に制限されない。例えば、抗潰瘍剤、精神神経用剤、抗腫瘍剤、抗生物質、利尿剤、中枢性神経用薬、催眠鎮静剤、抗不安薬、抗てんかん薬、解熱鎮痛消炎剤、興奮剤、覚醒剤、抗パーキンソン剤、骨格弛緩剤、自立神経剤、鎮けい剤、強心剤、不整脈剤、血圧降下剤、血管拡張剤、抗脂血症用剤、循環器官用薬、呼吸促進剤、鎮咳剤、去たん剤、気管支拡張剤等が挙げられる。



超難水溶性薬物の好ましい具体例としては、ガストリン拮抗作用を有し、抗潰瘍剤として作用するベンゾジアゼピン誘導体が挙げられる。例えば、PCT/J P 91/01720（国際公開番号WO92/11246号）、PCT/J P 94/01094等に記載されるベンゾジアゼピン誘導体が挙げられる。

他の具体例としては、バソプレッシン拮抗剤であるベンズアゼピン誘導体を含むものが挙げられる。例えば、縮合ベンズアゼピン誘導体（PCT/J P 94/01183号等）及びベンズアゼピン誘導体（PCT/J P 94/01409号等）、ベンゾジアゼピン誘導体（PCT/J P 91/01720（国際公開番号WO92/11246号））が挙げられる。

本発明で使用する高分子基剤としては、薬学的に許容され、かつ、超難水溶性薬物を非晶質状態で分散することができるものであれば特に制限されない。例えば、水溶性高分子または腸溶性高分子が挙げられる。

水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば信越化学、商品名 TC-5、メトロース90、メトロース65SH）、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば日本曹達、商品名 日曹HPC）、メチルセルロース（例えば信越化学、商品名 メトロースSM）、ヒドロキシエチルセルロース（例えばハーキュリーズ・ジャパン、商品名 NATROSOL）、ポリビニルピロリドン（例えばビーエーエスエフジャパン、商品名 コリドン）、マクロゴール（例えば日本曹達、商品名 日曹ポリエチレングリコール#6000）等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。

腸溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート（例えば信越化学、商品名 HPMCP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば信越化学、商品名 信越AQOAT）、カルボキシメチルエチルセルロース（例えばフロイント産業、商品名 CMEC）、酢酸フタル酸セル



ロース（例えば和光純薬、商品名 CAP）、メタアクリル酸コポリマー類（例えばRohm Pharma、商品名 オイドラギットL、オイドラギットS、オイドラギットL30D-55）等が挙げられる。

高分子基剤の配合量は、超難水溶性薬物1重量部に対して0.5～2.0重量部であり、好ましくは1～1.0重量部、さらに好ましくは1～5重量部である。この理由としては、配合量が0.5重量部未満では、薬物を非晶質化するに至らない場合が多いからである。一方、2.0重量部を越える場合では、製剤の容量が大きいため服用しづらく実用上、好ましくないからである。高分子基剤は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

本発明で使用する非イオン界面活性剤としては、例えば、脂肪酸エステル、エーテルが挙げられる。ただし、これらに限定されるものではない。

脂肪酸エステルとしては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル（シュガーステール）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステルが挙げられる。エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ブロックポリマー型エーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテルが挙げられる。これらの中では、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ブロックポリマー型エーテルが特に好ましい。

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば、水素添加ヒマシ油ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン水素添加ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（20E.O）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（5E.O）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が挙げられる。



ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、例えば、ポリソルベート40（ツイーン40）、ポリソルベート60（ツイーン60）、ポリソルベート65、ポリソルベート80（ツイーン80）、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン（20 E. O）が挙げられる。

ブロックポリマー型エーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレン〔160〕ポリオキシプロピレン〔30〕グリコール（プルロニックF68）、ポリオキシエチレンオキシプロピレンセチルエーテル（20 E. O 4 P. O）が挙げられる。

非イオン性界面活性剤の配合量は、超難水溶性薬物1重量部に対して0.1～3重量部であり、好ましくは0.2～1.5重量部、さらに好ましくは0.25～1.25重量部である。この理由としては、配合量が0.1重量部未満または3重量部を越える場合には、液体に分散したときに微粒子が生成し難いからである。非イオン性界面活性剤は1種または必要に応じて2種以上混合して使用することができる。また、非イオン性界面活性剤は、超難水溶性薬物と高分子基剤と共に固体分散体を生成する際に添加してもよい。また、超難水溶性薬物と高分子基剤との固体分散体を生成した後に、非イオン性界面活性剤を添加してもよい。

本発明で使用する超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤＝1：（0.5～20）：（0.1～3）である。好ましい構成比は、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤＝1：（1～10）：（0.1～3）である。好ましくは1：（0.5～20）：（0.25～1.5）であり、さらに好ましくは1：（1～10）：（0.25～1.5）である。

また、水、緩衝液等の液体に分散したときの微粒子については、超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤の構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤＝1：（0.01～1）：



(0.1~0.5)であることが好ましい。さらに好ましい構成比は重量比として、超難水溶性薬物：高分子基剤：非イオン性界面活性剤=1：(0.1~0.6)：(0.1~0.4)である。

本発明の固体組成物は、超難水溶性薬物、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を溶媒に溶解または懸濁し、得られた溶液から減圧乾燥、凍結乾燥、噴霧乾燥等により溶媒を除去して得られる。得られた粉末または粒状物はそのままでも使用できるが、製剂的に許容される賦形剤を添加し、経口用製剤として通常知られている細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等に製剤化しても良い。

また、本発明の固体組成物を水に分散し、必要に応じて賦形剤を添加して、経口用液状製剤を得ることができる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の固体組成物に含まれる薬剤が吸収されるまでの機構を示す。

図2は、実施例1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図3は、比較例1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図4は、対照サンプル1の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図5は、実施例1及び対照サンプル1の固体組成物をイヌに経口投与したときの血漿中薬物濃度を示す。

図6は、実施例1及び対照サンプル2の固体組成物をイヌに経口投与したときの血漿中薬物濃度を示す。

図7は、比較例5の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。

図8は、比較例6の固体組成物を水に分散したときの粒子径分布を示す。



発明を実施するための最良の形態

以下に実施例、比較例、実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明をこれらに限定するものではない。

なお、粒子径の測定には、堀場製作所製の粒度分布測定装置 LA-910 を用いた。また、実施例、比較例及び実験例に用いた薬物について、pH が約 6.8 の緩衝液である第 2 液に対する溶解度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を表 1 にまとめる。

表 1

各種薬物の第 2 液に対する溶解度

化合物名	溶解度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
YM022	0.0041
YM087	1.8
ニフェジピン	10

#### 実施例 1

1-[2,3-ジヒドロ-1-(O-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(メトリル)ウレア(以下、YM022 という。) 1g、高分子基剤として作用するヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC2910;信越化学工業製、商品名 TC-5E) 3.5g、及び非イオン性界面活性剤として作用するポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ製、商品名 HCO-60) 0.5g をジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し固体組成物の粉末を得た。

粉末 X 線回折法で測定した結果、粉末中の YM022 は結晶ではなく非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散し、粒子径 0.1~1  $\mu\text{m}$  の微粒子を得た。この粒子径分布を図 2 に示す。

図 2 で、特定の粒子径を有する粒子の体積平均径の相対分布を棒グラフで示し、累積分布を曲線で示す。その粒子の体積平均径の相対分布は左側の縦



軸に示す。また、粒子の体積平均径の累積分布は右側の縦軸に示す。なお、累積分布の表記方法は、図3、図4、図7及び図8についても図2と同様である。

#### 比較例1

比較例1の固体組成物は、非イオン系界面活性剤を含有しないことが実施例1の固体組成物と異なる。

YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し、固体組成物の粉末を得た。粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。得られた粉末を精製水に分散し粒子径を測定した。この粒子径分布を図3に示す。粒子径は、2~100 $\mu$ mに分布して、1 $\mu$ m以下の微粒子は生成しなかった。

#### 実施例2

4'-[(2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンゾアゼピン-6-イル)カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド(以下、YM087という。) 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、次いで溶解液を噴霧乾燥し、固体組成物の粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM087は非晶質であった。さらに得られた粉末を第12改正日本薬局方崩壊試験法第2液(pH6.8)に分散し、粒子径0.1~1 $\mu$ mの微粒子を得た。

#### 比較例2

比較例2の固体組成物は、非イオン系界面活性剤を含有しないことが、実施例2の固体組成物と異なる。

YM087 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し、



固体組成物の粉末を得た。得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM087は非晶質であった。さらに得られた粉末を第12改正日本薬局方崩壊試験法第2液(pH6.8)に分散して粒子径を測定したところ20 $\mu$ mを中心とする2~300 $\mu$ mの微粒子であり、YM087においても比較例1で示したYM022の場合と同様に1 $\mu$ m以下の微粒子の生成は認められなかった。

#### 吸収性の比較

実施例1で得られた固体組成物の粉末及び以下に示す対照サンプルの粉末を使用し、経口投与時の吸収性を比較した。対照サンプル1の固体組成物の粉末はYM022を含有するが、YM022が結晶であり非晶質ではないことのみが実施例1と異なる。対照サンプル2では、比較例1で得られた粉末に崩壊剤を加えた。

#### 対照サンプル1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 35g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5gを精製水450gに溶解し、これにYM022 10gを加え乳鉢で粉碎処理し、さらにホモミキサーで攪拌し分散液を得た。この分散液をナノマイザー(ナノマイザー社製)で2500kgf/cm<sup>3</sup>の条件で5回処理し、得られた懸濁液を噴霧乾燥し粉末を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は結晶であった。得られた粉末を精製水に分散し粒子径を測定したところ、0.1~1 $\mu$ mであった(図4)。得られた粉末10g及び崩壊剤8gを混合し常法によりYM022を40mg含有する180mgの錠剤を製した。

#### 対照サンプル2

比較例1で得られた粉末1.8gに崩壊剤1gを加え、乳鉢中での混合と32メッシュの篩いでの篩過を3回繰り返し、混合粉末を得て対照サンプルとした。



## 実験例 1

YM022が120mg含有するように実施例1または対照サンプル1の固体組成物の粉末をイヌに経口投与した。実施例1で得られた固体組成物の粉末600mgのカプセル充填品または対照サンプル1の錠剤3錠をビーグル犬5頭に経口投与し、所定時間毎に採血した。次いで、血漿中のYM022濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定し、薬動学的パラメータを算出した。5例の平均についての結果を表2及び図5に示す。図5において、バーは標準誤差を示す。

表 2

イヌに経口投与したときの薬動学的パラメーター

投与試料	C <sub>max</sub>	AUC
	(ng/ml)	(ng·hr/ml)
実験例1	114.3	305.5
対照サンプル1	N.D.	0

ここで、C<sub>max</sub>とは、最高血漿中濃度をいい、AUCとは、血漿中濃度曲線下面積をいう。N.D.とは、検出限界以下であることを示す。

結晶状態のYM022を用いた対照サンプル1は1μm以下の微粒子となった。しかし、血漿中の薬物濃度は検出限度以下である。従って、YM022を結晶状態で微細化するだけでは、消化管からの吸収は向上しないことが確認された。

## 実験例 2

YM022が10mg含有するように実施例1または対照サンプル2の粉末をカプセルに充填し、ビーグル犬4頭に経口投与した。そして、所定時間毎に採血し、血漿中のYM022濃度をGC/MSで測定し、薬動学的パラメータを算出した。4例の平均についての結果を表3及び図6に示す。図6において、バーは標準誤差を示す。



表 3

イヌに経口投与したときの薬動学的パラメーター

投与試料	Cmax	AUC
	(ng/ml)	(ng·hr/ml)
実施例 1	16.2	35.4
対照サンプル 2	3.4	10.7

実施例 1 は本発明の固体組成物である。これに対して、対照サンプル 2 は従来の高分子との固体分散体法で調製し、非イオン性界面活性剤を含まない。実施例 1 は、対照サンプル 2 と比較して、Cmax（最高血漿中濃度）で 4 倍以上、AUC（血漿中濃度曲線下面積）で 3 倍以上の値を示した。すなわち、非イオン性界面活性剤を含有することにより、吸収性が顕著に向上することを示した。

#### 実験例 3 吸収性の維持（懸濁液の安定性）

実施例 1 で得られた固体組成物の粉末を精製水に分散して、懸濁液を調製した。調整してから 3 日目及び 7 日目にラット 3 匹に経口投与し、血漿中濃度を測定し、吸収性の変化を確認した。調整後の期間により、Cmax、AUC の有意差は認められなかった。

#### 実験例 4 溶解度の維持

YM022 換算で 0.1 g 相当量の実施例 1 または比較例 1 で得られた粉末に精製水 50 ml を加え、振盪器で 1 時間振盪した後、超遠心器（50,000 rpm, 30 分）にかけ、その上澄み液を採取した。次に得られた沈殿物に精製水 50 ml を加え、振盪器で 30 分振盪した後、超遠心器（50,000 rpm, 30 分）にかけ、その上澄み液を採取した。さらに得られた沈殿物に同様の処理を行い、上澄み液を採取した。採取したそれぞれの上澄み液は高速液体クロマトグラフィーで YM022 の濃度を測定した。



表 4

上澄み液中のYM022濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

振とう回数 サンプル	1回目	2回目	3回目
実施例1	4.8	4.0	4.0
比較例1	3.5	1.2	1.2

比較例1の固体組成物は2回目以降の上澄み液中のYM022濃度が低下する。これに対し、実施例1の固体組成物はYM022濃度がほとんど低下していない。

これは比較例1の固体組成物では水溶性高分子の溶解に伴って超離水溶性薬物の溶解度が低下したためと考えられる。一方、実施例1の固体組成物では、水中で微粒子を形成することにより溶解度が維持されていると考えられる。

#### 実験例5 微粒子の組成

実施例1で得られた固体組成物の粉末2.5gを精製水200mlに加え、マグネットスターラーで1時間攪拌し、懸濁液を得た。この懸濁液を遠心器で3,000rpm、5分遠心し沈澱物を分取した。さらに残りの懸濁液を遠心器で5,000rpm、30分遠心し沈澱物を分取した。以下同様に表5に示した遠心条件で遠心し沈澱物を分取した。

得られた各沈澱物を乾燥後、高速液体クロマトグラフィーで含有するYM022量を測定した。また、赤外吸収スペクトルを測定し、YM022、TC-5E、HCO60の吸収ピークの比率から沈澱物中のそれぞれの成分の比率を算出した。この結果を表5に示す。



表 5

遠心条件		比率 HPLC	比率 IR	組成比 (薬物：基剤：界面活性剤)
3,000rpm, ( 900G)	5min	2.3 9		
5,000rpm, ( 2,500G)	30min	1.9 4	1.8 5	1 : 0.5 4 : 0.3 1
10,000rpm, ( 10,000G)	30min	1.5 2	1.4 9	1 : 0.1 9 : 0.3 0
50,000rpm, (250,000G)	30min	1.5 6	1.3 9	1 : 0.1 2 : 0.2 7

比率は含有する超離水溶性薬物 (YM022) に対する各沈殿物の重量比を示した。

ここで、Gとは重力加速度を意味し、1Gは $9.8 \text{ m/s}^2$ に相当する。

得られた沈殿物はいずれも3成分の混合物である。HPLCの結果では、沈殿物の重量は、YM022の1.5～2.4倍であった。なお、前述したが、TC-5Eは、高分子基剤として作用するヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、HCO-60は非イオン界面活性剤として作用するポリオキシエチレン硬化ヒマシ油である。

#### 比較例 3

実験例5の微粒子の組成比測定結果に基づいて以下の組成の粉末を調製し、分散液中の粒子径を測定した。YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.2g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.3gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し粉末を得た。得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ2～60 $\mu\text{m}$ の微粒子であり、1 $\mu\text{m}$ 以下の微粒子の生成は認められなかった。

#### 比較例 4

比較例4で用いる界面活性剤は、非イオン性ではなく、カチオン性である。



YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、3 $\mu$ m以上の粒子であり、カチオン性界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウムでは1 $\mu$ m以下の微粒子の生成は認められなかった。

### 実施例3～5

実施例1と同様の方法で、下記の組成(重量比)を有する固体組成物の粉末を得た。

表6

	実施例3	実施例4	実施例5
超難水溶性薬物	1	1	1
高分子基剤	8.5	3.5	3
界面活性剤	0.5	0.3	3

ここで、超難水溶性薬物としてはYM022を用い、高分子基剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5E)を用い、界面活性剤としてはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO60)を用いた。

粉末X線回折法で測定した結果、得られた各粉末中のYM022は非晶質であった。さらにこれらの粉末を精製水に分散し、粒子径0.1～1 $\mu$ mの微粒子を得た。

### 実施例6

YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5g、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(ポリソルベート80; 関東化学社製、商品名Tween80) 0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に溶解し、溶解液を噴霧乾燥し粉末を得た。



粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径0.1~1 $\mu$ mの微粒子を得た。

#### 実施例7

実施例7では、固体組成物が粉末散剤であり、製剤助剤である乳糖をも含む。YM022 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.5g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5gをメタノールに溶解し、溶解液を流動層で乳糖4.5gに噴霧造粒し粉末散剤を得た。

粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のYM022は非晶質であった。さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径0.1~1 $\mu$ mの微粒子を得た。

#### 実施例8

実施例1で得られた固体組成物の粉末をカプセルに充填しカプセル剤を得た。

#### 実施例9

実施例1で得られた固体組成物の粉末200gにクロスカルメロース等の崩壊剤160gを混合し、常法により打錠しYM022を40mg含有する360mgの錠剤を得た。

#### 比較例5

比較例5では、溶解度が10 $\mu$ g/mlであるニフェジピンを用いた。ニフェジピン 1g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のニフェジピンは非晶質であった。しかし、この粉末を精製水に分散した後は、ニフェジピンが結晶化していた。

さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、1~1



0  $\mu\text{m}$ に分布した。粒子径のメジアンは4  $\mu\text{m}$ であった。この粒子径分布を図7に示す。

#### 比較例6

比較例6では、比較例5と同様にニフェジピンを用いた。ただし、界面活性剤を用いなかった。ニフェジピン 1 g及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 3 gをジクロロメタン・メタノール混液(8:2)に添加し、この溶液を噴霧乾燥し粉末を得た。

得られた粉末を粉末X線回折法で測定した結果、粉末中のニフェジピンは非晶質であった。しかし、この粉末を精製水に分散した後は、ニフェジピンが結晶化していた。

さらに得られた粉末を精製水に分散して粒子径を測定したところ、5~100  $\mu\text{m}$ に分布した。粒子径のメジアンは20  $\mu\text{m}$ であった。この粒子径分布を図8に示す。

#### 産業上の利用の可能性

本発明の固体組成物は、溶解度10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を液体に分散したときに、粒子径1  $\mu\text{m}$ 以下の安定な微粒子を形成することにより、超難水溶性薬物の消化管からの吸収を改善する。

本発明では、超難水溶性薬物が微粒子の形成後も非晶質を保つので、その溶出性が良好に保たれる。

また、超難水溶性薬物は微粒子を形成するまでの工程及び微粒子を形成しからの工程で溶出するので、超難水溶性薬物を液体に分散してから長時間、例えば3~7日またはそれ以上に渡って溶解度を維持することができる。すなわち、本発明の固体組成物を液体に分散したものは長時間にわたって安定に保持することができる。



## 請 求 の 範 囲

1. 溶解度  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  未満の超難水溶性薬物を非晶質としたもの、高分子基剤及び非イオン性界面活性剤を含有する溶解性及び吸収性の向上した固体組成物。
2. 当該固体組成物を液体に分散したときに、非晶質を保っている当該超難水溶性薬物を含有する粒子径  $1 \mu\text{m}$  以下の微粒子を形成することを特徴とする請求の範囲 1 記載の固体組成物。
3. 当該溶解度が、温度が  $37^\circ\text{C}$  である、水、第 1 液または第 2 液に対する溶解度である請求の範囲 1 記載の固体組成物。
4. 当該固体組成物が、1 重量部の当該超難水溶性薬物、0.5～2.0 重量部の当該高分子基剤及び 0.1～3 重量部の当該非イオン性界面活性剤を含有する請求の範囲 1 記載の固体組成物。
5. 当該高分子基剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して 1～10 である請求の範囲 4 記載の固体組成物。
6. 当該非イオン性界面活性剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して 0.25～1.5 である請求の範囲 4 記載の固体組成物。
7. 当該微粒子が、1 重量部の当該超難水溶性薬物、0.01～1 重量部の当該高分子基剤及び 0.1～0.5 重量部の当該非イオン性界面活性剤を含有する請求の範囲 2 記載の固体組成物。
8. 当該高分子基剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して 0.1～0.6 である請求の範囲 7 記載の固体組成物。
9. 当該非イオン性界面活性剤の重量比が当該超難水溶性薬物に対して 0.1～0.4 である請求の範囲 7 記載の固体組成物。
10. 当該高分子基剤が、水溶性高分子及び腸溶性高分子から選択される 1 種または 2 種以上を含有する請求の範囲 1 または 7 記載の固体組成物。



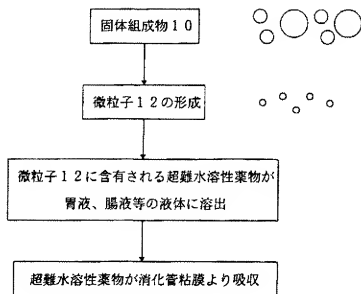
11. 当該水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースから選ばれた1種または2種以上を含有する請求の範囲10記載の固体組成物。

12. 当該非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールから選ばれた1種または2種以上を含有する請求の範囲1または7記載の固体組成物。

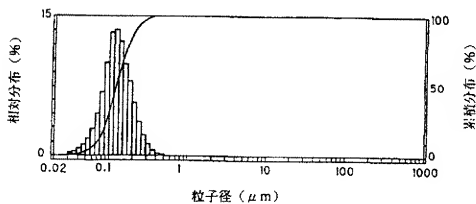


1 / 4

第 1 図



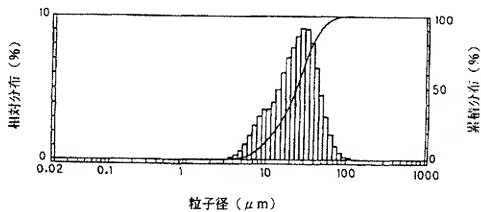
第 2 図



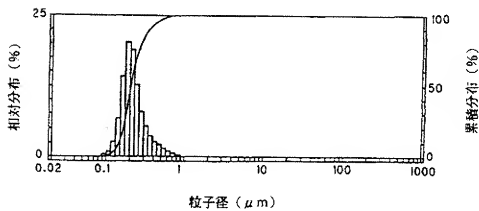


2 / 4

第3図



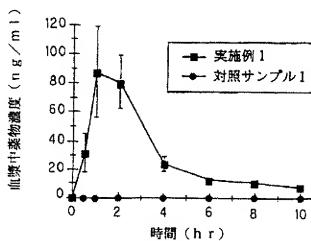
第4図



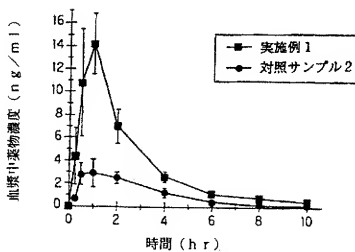


3 / 4

第5図



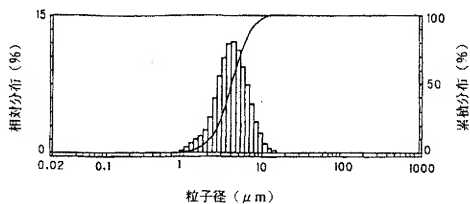
第6図



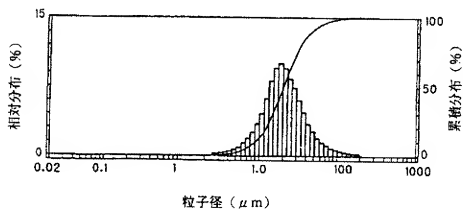


4 / 4

第7図



第8図





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02611

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K45/00, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 2-237913, A (Daito Koeki), September 20, 1990 (20. 09. 90)	1 - 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document not published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
March 20, 1990 (20. 03. 90)Date of mailing of the international search report  
April 16, 1996 (16. 04. 96)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K45/00, A61K47/30

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61K45/00, A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 2-237913, A (大東交易), 20. 9月. 1990 (20. 09. 90)	1-12

☐ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に依存する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
手続するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
 (注) 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 03. 90

国際調査報告の発送日

16.04.96

名称及び/又は先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見秀紀

4 C 8 4 1 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3454